

DU COMPLEXE GLUCOSE - INSULINE

DANS

LE TRAITEMENT DES MYOCARDITES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mardi 25 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur de l'Université de Nancy

(MENTION MÉDECINE)

par

Gueorgui KOVATCHEFF

Né le 31 Octobre 1908, à Gabrovo (Bulgarie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. ÉTIENNE, Professeur, <i>Président</i>	{	
		PERRIN, Professeur		
		CAUSSADE, Professeur . .		<i>Juges</i>
		DROUET, Agrégé		

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}
1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1
NANCY

1933

DU COMPLEXE GLUCOSE - INSULINE

DANS

LE TRAITEMENT DES MYOCARDITES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mardi 25 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur de l'Université de Nancy

(MENTION MÉDECINE)

par

Gueorgui KOVATCHEFF

Né le 31 Octobre 1908, à Gabrovo (Bulgarie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. ÉTIENNE, Professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
		PERRIN, Professeur		
		CAUSSADE, Professeur . .		
		DROUET, Agrégé		

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}

**1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1
NANCY**

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I O.

WEISS, O *, I O ; BOUIN, O *, I O ;

ANCEL, *, I O ; GARNIER, *, I O ; MACÉ, *, I O ; P. PARISOT, O *, I O.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O *, I O.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I O.
Physique	M. DUFOUR, *, I O.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I O.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FROELICH, *, I O.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I O.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHINSCHOLZ, O *, I O.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I O.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O *, I O.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I O.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I O.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I O.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I O.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I O.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I O.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, O *, I O.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, I O.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, A O.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, I O.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I O.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I O.
Histoire naturelle et parasitologie	M. G. THIRY, *, I O.

Chargés de cours complémentaires :

Enseignement social de la tuberculose (1)	M. J. PARISOT, O *, I O, professeur.
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses	M. P. SIMONIN, A O, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A O, agrégé.
Clinique gynécologique et Pathologie externe	M. A. BINET, *, I O, agrégé.
Pro-pédeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A O, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. DE LAVERGNE, *, I O, professeur.
Cours d'embryologie et d'histologie	M. WATRIN, *, I O, agrégé.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I O, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, *, I O, agrégé.
Accouchements (Cours théorique)	M. JOB, *, I O, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, *, A O, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A O, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, *, I O, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, *, A O, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, A O, docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice

MM. BARTHÉLEMY, *, I O.
LAMY, *, I O.
MUTEL, *, I O.
WATRIN, *, I O.
VERMELIN, *, A O.

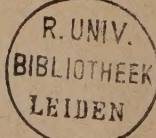
MM. GUILLEMIN, A O.
ABEL, *, A O.
DROUET, A O.
SIMONIN, I O.
BINET, *, I O.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I O ; S. REMY, I O ; BUSQUET, I O.
L. JOB, *, I O, M. FAIRISSE, I O.
M. E. TRIBOLET, I O, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les approuver.



A MON PERE ET A MA MERE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MON FRERE

A TOUS MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR G. ETIENNE

*Professeur de Clinique Médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur*

A MES JUGES :

M. LE PROFESSEUR PERRIN,

*Professeur de Thérapeutique,
Chargé de Clinique des maladies tuberculeuses,
Chevalier de la Légion d'honneur*

M. LE PROFESSEUR CAUSSADE

*Professeur de Clinique médicale infantile,
Chevalier de la Légion d'honneur*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET,

Chargé de Clinique propédeutique médicale

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le sujet de notre dernier travail d'étudiant, une agréable tradition nous permet de remercier tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale. C'est avec bonheur que nous nous conformons à cet usage.

Grâce à l'enseignement si accompli de nos maîtres, l'influence déjà si heureuse et si efficace de la culture française, fécondée par celle de notre belle Faculté, inspirera à l'avenir toute pratique de notre carrière médicale et à ce propos nous ne saurions assez exprimer nos remerciements les plus sincères.

Nous remercions vivement M. le Professeur ETIENNE qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et qui nous a toujours témoigné sa bienveillance. Nous n'oublierons jamais ses conférences et ses leçons cliniques si méthodiques, claires, pleines d'expérience et d'esprit. Il nous fait aujourd'hui un bien grand honneur en acceptant de présider notre thèse. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et de notre très respectueuse admiration.

Nous adressons également nos plus vifs remerciements à M. le Professeur PERRIN, qui nous a prodigué des notions solides et modernes en thérapeutique et pharmacologie. Aujourd'hui, en acceptant de juger ce modeste travail, il nous fait très grand honneur. C'est de

notre devoir — un devoir bien agréable — de lui affirmer dans ces pages notre respectueux attachement et notre profonde reconnaissance.

Nous prions M. le Professeur CAUSSADE, dont nous avons toujours admiré le diagnostic précis et la haute compétence médicale, de bien vouloir agréer nos plus sincères remerciements. En acceptant d'être l'examineur de notre thèse, il nous fait grand honneur. Qu'il soit assuré de nos sentiments très respectueux et de notre sincère gratitude.

Nous prions également M. le Professeur agrégé DROUET, qui fut pour nous le premier et le meilleur des maîtres, de bien vouloir accepter nos plus sincères remerciements. Il nous est agréable de le compter au nombre de nos juges. Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre respectueuse affection.

Nous tenons aussi à remercier le Docteur Louis COLLESSON pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués et pour son appui amical.

INTRODUCTION

Le traitement des affections cardiaques par le glucose associé à l'insuline a été dans ces dernières années le sujet d'un assez grand nombre de recherches. La question a été particulièrement bien étudiée au cours de l'année 1931, à la suite des nombreux travaux expérimentaux et cliniques de LÉPER et de ses collaborateurs.

Des essais thérapeutiques ont été faits dans le service du Professeur VAQUEZ, par KISTHINIOS et GOMEZ.

M. BICKEL, de Genève, a étudié l'insuline dans le traitement des affections cardio-vasculaires dans un rapport au XXI^e Congrès français de médecine à Liège, en 1930.

Enfin, toute récemment, CARRIÈRE et ses collaborateurs ont publié, dans la *Gazette des Hôpitaux*, un excellent article et rapportèrent un ensemble d'observations prises sur 47 malades atteints de cardiopathies et traités par le complexe glucose-insuline.

Ces recherches thérapeutiques, de même que celles faites à l'étranger ont été parfois le résultat de tentatives empiriques, mais elles ont été surtout la suite de très importants travaux expérimentaux sur le rôle du sucre dans le fonctionnement du muscle cardiaque et sur les effets cardiaques des injections d'insuline.

En effet, si dans son essor triomphal l'insulinothérapie récolta l'approbation presque unanime des expé-

rimentateurs, des cliniciens et des praticiens, elle n'échappa pas complètement à la critique et la plus forte objection que l'on fit à son emploi en dehors des inconvénients dus à des erreurs de dosage a trait à son action sur le cœur et la circulation en général.

Déjà en 1923, la « Commission Hollandaise de l'Insuline » avait signalé dans son rapport l'apparition possible à la suite d'injection du médicament de sensations pénibles de constriction précordiales.

La même année, GIGON et STAUB rapportèrent l'observation d'un malade décédé d'insuffisance cardiaque à la suite d'une injection d'insuline, et STRAUSS arriva à la conclusion que l'on observait depuis l'introduction de l'insulinothérapie un changement dans la fin des diabétiques en ce sens que beaucoup d'entre eux, tirés du coma par l'insuline, mouraient ensuite d'insuffisance cardiaque aiguë ou subaiguë.

Peu de temps après, JACOBY a signalé l'existence fréquente d'hémoptysie ou d'hémorragies cérébrales chez les diabétiques traités par l'insuline, tandis que HÉTÉNYI insistait sur l'apparition possible au cours de ce même traitement d'accès d'angine de poitrine pouvant se terminer même fatalement.

Dans ces dernières années, VON NOORDEN conseillait la plus grande prudence dans l'administration de l'insuline aux malades atteints d'affections du myocarde ou de ses nerfs.

En présence de pareils témoignages, on comprend facilement que l'insulinothérapie des affections cardiaques ne soit pas encore très avancée et que la plupart des

cliniciens se tiennent à ce sujet dans une prudente réserve.

Aussi nous sommes-nous efforcé, dans ce modeste travail, de montrer, en nous basant sur les nombreuses recherches et travaux expérimentaux faits au cours de ces dernières années, ainsi que sur les quelques observations que nous avons prises dans le service de M. le Professeur ETIENNE, que cette hésitation n'est nullement justifiée et que nous avons dans l'insuline, utilisée en association avec le glucose et appliquée à des cas bien choisis et selon un dosage très inférieur à la thérapeutique antidiabétique, une arme nouvelle et intéressante pour combattre toute une série d'états cardiaques relevant de troubles plus ou moins marqués dans la nutrition du myocarde, et que les dangers de cette thérapeutique, sous condition de quelques précautions élémentaires, sont actuellement tout à fait illusoires.

CHAPITRE PREMIER

BASES PHYSIOLOGIQUES DE LA THERAPEUTIQUE PAR LE COMPLEXE GLUCOSE-INSULINE

Lorsque l'on étudie de près la physiologie du muscle cardiaque, il semble bien que l'idée d'utiliser le glucose et l'insuline dans la thérapeutique des cardiopathies soit née de deux constatations principales :

La première concerne le rôle joué par les hydrates de carbone dans la nutrition et le fonctionnement du muscle en général et du cœur en particulier.

La seconde constatation a trait au rôle de l'insuline dans l'utilisation du glucose par le cœur.

PHYSIOLOGIE DU MUSCLE NORMAL

A la base du fonctionnement musculaire se trouve une réaction chimique qui met directement en jeu le mécanisme contractile. Cette réaction chimique apparaît comme une oxydation et les expériences des physiologistes nous ont déjà appris que le combustible n'est autre que le glucose.

En effet, les expériences classiques de CHAUVEAU sur le masseter du cheval ont montré que dans le sang veineux du muscle contracté, on trouve moins de glucose et plus d'acide carbonique que dans le même sang provenant du muscle au repos. D'autre part, le glycogène diminue et peut disparaître même complètement si la contraction est poussée jusqu'à l'épuisement du muscle.

La combustion du glucose semble s'effectuer en deux étapes :

1° Dans un premier temps, il y a production d'acide lactique par simple dédoublement du glucose.

2° Dans le deuxième temps, l'acide lactique est transformé par oxydation en acide carbonique et H^2O .

L'acide lactique, qui fut longtemps considéré par les physiologistes comme un produit de déchet engendré par le travail musculaire, jouerait, d'après les recherches de HOPKINS et FLETCHER, un rôle extrêmement important dans le processus de contraction et de restauration du muscle. D'une façon générale, les muscles emploient pour leur contraction des matériaux hydrocarbonés.

Pour CHAUVEAU, le glucose était le seul aliment physiologique, les autres substances n'ayant de valeur alimentaire que dans la mesure où elles pouvaient fournir du glucose à l'organisme. Ainsi cet auteur a grandement contribué à établir cette notion si importante en physiologie que le sucre est bien le combustible musculaire.

Le myocarde, comme tous les autres muscles de l'organisme, ne fait nullement exception à cette règle physiologique si bien établie. Le glucose qu'il puise dans la circulation est en partie directement utilisé, en partie mis en réserve sous forme de glycogène. Cette réserve

se trouve naturellement, soit augmentée, soit diminuée, selon le travail que fournit le muscle et selon les apports de l'organisme en hydrates de carbone.

PREUVES EXPERIMENTALES DE L'UTILISATION DU GLUCOSE PAR LE CŒUR

LOCKE, le premier en 1895, démontra que l'addition de 1 % de dextrose à une solution inorganique appropriée augmentait dans des proportions considérables la durée du travail du cœur isolé de grenouille et fit remarquer que l'on obtenait ainsi un liquide de perfusion « idéal » permettant au myocarde de se nourrir et de battre pendant plus de 24 heures.

Plus tard, opérant sur le cœur des mammifères, il obtenait le même bénéfice de la présence de dextrose et pensait à une action physiologique trophique du glucose sur le cœur.

KROGH, physiologiste danois, a montré par une expérience que le cœur privé de glucose, qu'il soit isolé de l'organisme ou non, meurt rapidement quand il a épuisé ses réserves hydrocarbonées, ce qui se produit justement chez l'animal huit heures après l'extirpation du foie. Seules les infusions glucosées dans ce cas peuvent éviter la catastrophe.

En 1903, MULLER a montré que si l'on fait passer du liquide de Ringer-Locke glucosé dans le cœur isolé du chat, le liquide perd une partie de son glucose, cette perte étant proportionnelle au travail réalisé par le

cœur. Il en conclut avec raison que le glucose est la source de l'énergie cardiaque.

Les expériences d'ATHANASIU et GRADINESCO ont montré d'autre part que l'on peut maintenir en survie pendant un temps relativement assez long le cœur isolé de grenouille en y faisant circuler le liquide de Locke ayant la même composition saline et teneur en sucre que le plasma sanguin.

En effet, ces deux auteurs ont eu onze expériences dans lesquelles le cœur battit plus de cinq jours, et dans un cas le cœur a survécu 33 jours. Ceci nous prouve que le cœur de grenouille placé dans un milieu aseptique peut continuer ses battements en dehors du corps pendant 33 jours, en ne prenant de l'extérieur pour la réparation de ses pertes que le glucose comme aliment.

Il est donc logique d'admettre que ses propres substances albuminoïdes ont été suffisantes pour réparer l'usure inévitable de chaque cellule vivante pendant son fonctionnement, ce qui prouve, d'un autre côté, la part minime qui revient aux substances albuminoïdes comme source d'énergie dans le travail musculaire du cœur.

Peu de temps après, RHODE, étudiant les échanges nutritifs dans le cœur perfusé d'un animal à sang chaud, a constaté que le cœur isolé, débarrassé complètement de son sang, conserve le pouvoir d'augmenter le processus de glycolyse sans le secours d'aucune autre hormone. Cette augmentation de la glycolyse prouve que le sucre constitue la source du travail musculaire.

De plus, certains auteurs se sont proposés d'étudier le comportement du cœur suivant le sucre utilisé. RONA et NEUKIRCH affirment que le cœur du lapin peut con-

sommer indifféremment du dextrose, du galactose et de la mannite.

Quelle est la quantité de sucre absorbée par gramme de cœur? Les expériences faites dans ce but ont montré qu'elle varie suivant l'animal étudié. Ainsi MULLER l'évalue à 3 milligrammes de glucose par gramme-heure pour le cœur du chien en circulation artificielle et à 2 milligrammes seulement pour le cœur de chat.

KNOWLTON et STARLING, étudiant le muscle du cœur de chien nourri avec du sang normal, évaluent la consommation à environ quatre milligrammes de glucose par gramme-heure.

Enfin, STARLING et EVANS comparent l'importance du sucre dans la nutrition du cœur avec celle d'autres substances nutritives et donnent les chiffres de 1,64 de dextrose contre 0,48 d'albumine, 0,68 de graisse et 3,2 d'oxygène.

Ces quelques faits d'expérience démontrent très nettement l'utilisation par le cœur du glucose tiré de la circulation. Ce glucose, nous l'avons vu, est en partie directement utilisé et en partie stocké à titre de réserve dans le muscle cardiaque sous forme de glycogène.

L'étude de la répartition de ce glycogène dans le myocarde, d'une part, et celle de son rôle d'aliment d'épargne pour le cœur nous permettra de faire plus loin des constatations très importantes, aussi nous proposons-nous d'étudier brièvement comment se trouve réparti le glycogène dans le muscle cardiaque.

Ce fut en 1901 que MEILLEIRE et LÉPER mirent en évidence pour la première fois le glycogène dans le myocarde par l'examen histologique suivant la méthode

d'EHRlich-BRAULT (fixation à l'alcool fort et coloration à la gomme iodée). Ces auteurs déclarèrent constante la présence de glycogène cardiaque chez les espèces qu'ils avaient étudiées. De plus, ils ont pu doser le glycogène du myocarde et ont trouvé 2 gr. 50 pour 1.000 chez un sujet dont le muscle strié ordinaire ne contenait que 2 grammes pour 1.000.

Dans ces dernières années, LÉPER et LEMAIRE, étudiant les réserves glycogéniques du cœur chez différents animaux, sont arrivés aux constatations suivantes :

Chez les animaux inférieurs, cœur élémentaire d'escargot, le glycogène est répandu partout en plaques uniformes sans grains ni gouttelettes.

Chez le lapin et le cobaye, on trouve quelques croissants brunâtres dans la plupart des fibres et une zoamyliè dans les amas de cellules isolées dans la zone interauriculaire et sous l'endocarde.

Chez le veau, le glycogène se spécialise et se localise. On l'observe sous forme de plaques brunes très fortement teintées, parfois assez volumineuses, et en des points électifs tels que l'oreillette droite, zone de Tawara, quelques îlots du ventricule et sous l'endocarde. Cette localisation élective correspond aux éléments intracardiaques du faisceau unitif et à son épanouissement. Autour de véritables placards qu'il forme dans ces éléments, on peut voir le glycogène essaimer en grains poussieux et brunâtres, puis plus volumineux, plus fluides et moins colorés, qui disparaissent dans les fibres communes et dans leur interstice comme s'ils s'étaient volatilisés. Les auteurs disent que l'on a l'impression d'assister

à la transformation du glycogène en un glucide non colorable, en un mot à sa combustion.

Cette répartition élective du glycogène s'observe également pour certains autres constituants du muscle cardiaque et notamment pour les lipoides et surtout pour le soufre. Or, ce fait est tout à fait intéressant, s'il est vrai que le soufre joue un rôle dans le métabolisme propre du glycogène, ainsi que les recherches de CAMPANACCI et GORDONOFF tendent à le faire croire, et la preuve semble être donnée par le fait que là où le soufre neutre est le plus abondant par rapport aux albumines totales, le glycogène atteint la proportion la plus considérable.

Ainsi le cœur présente une constitution spéciale qui n'est pas exactement celle du muscle strié ordinaire, ni celle du muscle lisse. Il s'en distingue notamment par sa plus grande teneur en glycogène et ensuite par la distribution élective de cette substance dans les zones les plus spécialisées que l'on peut logiquement considérer comme une véritable réserve de combustible d'où le glycogène diffuse.

Par une expérience tout à fait démonstrative, LÉPER, LEMAIRE et MOUGEOT ont montré d'une façon indiscutable le rôle du glycogène dans le fonctionnement du muscle cardiaque. Ces trois auteurs ont expérimenté sur le cœur isolé d'escargot dont la glycogénèse est constante et uniforme. Ils ont utilisé la technique de CARDOT et BINET. Le cœur étant placé dans des solutions de valeurs nutritives diverses, est examiné ensuite par coloration à la gomme iodée après des temps identiques.

Voici les faits constatés :

1° Le cœur abandonne du glycogène au fur et à mesure de son travail et il le perd dès qu'il est épuisé.

2° Son activité se maintient d'autant plus qu'il est plus glycogéné.

3° La régularité des contractions sinon leur intensité est plus grande dans les cœurs de glycogénèse normale que dans ceux dont la glycogénèse est inégale ou ponctuée.

En outre, le cœur conserve plus longtemps son glycogène dans le liquide de Locke (sucré) que dans celui de Ringer (non sucré). Tout se passe comme s'il reconstituait peu à peu son glycogène avec le glucose du liquide ambiant. Le cœur fatigué, arrêté, altéré dans son rythme reprend sa régularité pour un temps assez long si l'on ajoute du glucose à la solution irrigante. Le glycogène s'épuise à mesure que le cœur travaille. A l'examen histologique, on trouve du glycogène à la périphérie de l'organe au voisinage du liquide sucré.

Les substances amylacées, par contre, n'exercent pas une action analogue et l'expérience montre que l'addition d'amidon à la solution irrigante arrête très rapidement le cœur ; l'addition de glycogène ne l'active plus alors. Mais si on adjoint de la ptyaline, de l'amylase d'orge, de l'extrait pancréatique, il se produit une réaction analogue à celle que détermine le glucose.

On voit par conséquent que le fonctionnement du cœur d'escargot est proportionnel à sa teneur en glycogène, ce dernier étant fait on refait par le cœur avec le glucose même.

L'utilisation de ces ferments ci-dessus signalés a permis de faire des constatations encore plus intéressantes.

LÉPER, LEMAIRE et MOUGEOT ont constaté que l'addition de quelques gouttes d'amylase d'orge ou de ptyaline au liquide de Ringer irrégularise et suspend même les contractions du cœur. Ce trouble s'accompagnant d'une notable diminution du glycogène. Mais l'expérience a montré que si l'on ajoute en même temps que les ferments de l'amidon ou du glycogène, on permet la régularisation des contractions et la reconstitution des réserves glycogéniques. Ainsi la destruction du glycogène par les ferments amylolytiques semble être la cause de modifications importantes du rythme du cœur d'escargot.

D'autre part, l'étude de l'action de certains médicaments sur le glycogène du cœur, faite par LÉPER et ses collaborateurs a montré que l'acétylcholine respecte à peu près tout le glycogène, de même que la quinidine, tandis que l'adrénaline le fait fondre assez rapidement.

On sait maintenant que l'acétylcholine agit par l'intermédiaire du vague et que la quinidine a pour action d'allonger la période réfractaire du myocarde. Ces deux médicaments peuvent donc être considérés comme des médicaments d'épargne, l'adrénaline étant, au contraire, un médicament de consommation.

Quant à la digitale et à l'ouabaïne, elles agissent toutes les deux dans un sens ou dans l'autre suivant les doses employées.

Toutes ces expériences montrent assez clairement que le glycogène doit être considéré comme un aliment de réserve pour le muscle du cœur dont le rendement

sera naturellement d'autant meilleur que cette dite réserve se maintiendra à un taux plus constant. Et cette condition sera remplie grâce au glucose que le cœur va partiellement utiliser pour maintenir sa réserve en glycogène.

Une fois le rôle fondamental du glycogène dans le fonctionnement du cœur établi, on s'est demandé par quel mécanisme se fait son utilisation par le muscle cardiaque. On a cherché si elle n'était pas en rapport plus ou moins étroit avec le fonctionnement d'autres organes de l'organisme.

Ici encore, de nombreux travaux ont révélé le rôle primordial du pancréas et de son extrait, l'insuline, dans cette importante fonction d'assimilation du glucose par le myocarde.

Mais s'il est vrai que l'insuline permet l'utilisation du glucose par les muscles et celui du cœur en particulier, n'est-il pas assez logique de nous demander en même temps si elle n'a pas une action nocive directe ou indirecte sur le cœur lorsqu'elle est introduite dans l'organisme à des doses plus ou moins élevées?

CHAPITRE DEUXIEME

ACTION DE L'INSULINE SUR LE CŒUR

Dans les premiers travaux sur l'insuline, en 1922, FLETCHER et CAMPBELL attirèrent l'attention sur la possibilité, au cours des accidents d'hypoglycémie, d'une augmentation de la rapidité du cœur et d'une chute de la pression artérielle. MURAY et CORWIN ont utilisé le terme de « choc insulinique » pour désigner un ensemble de symptômes dont certains indiquent un début de défaillance circulatoire.

Ces quelques observations furent le point de départ d'un assez grand nombre de travaux pour étudier l'action cardiaque de l'insuline, soit du point de vue clinique chez l'homme sain ou diabétique, soit du point de vue expérimental chez l'animal à sang froid et chez les mammifères.

Si certaines de ces études ont été faites sur le cœur en connexion avec un appareil vasculaire intact, d'autres, au contraire, ont été effectuées sur le cœur complètement ou partiellement séparé de l'organisme, comme par exemple sur la préparation cœur-poumons isolés.

Mais, à côté de l'action directe de l'insuline sur le cœur, d'autres travaux ont démontré l'existence d'une

influence indirecte par l'intermédiaire de l'hypoglycémie et par la voie du système nerveux végétatif dont on connaît le rôle prépondérant dans les fonctions circulatoires en général. On a également mis en évidence à ce point de vue l'antagonisme marqué entre l'action de l'insuline et celle mieux connue de l'adrénaline.

Les premières expériences sur l'animal vivant ont été faites par CANNON, MC IVER et BLISS. Ils opérèrent sur le cœur du chat séparé de toute connexion nerveuse par l'extirpation des deux ganglions étoilés et la section des pneumogastriques. Sous l'influence de l'insuline injectée dans la jugulaire à la dose de 4 unités par kilogramme, il se produit une tachycardie à peu près parallèle à l'hypoglycémie, mais ne se développant plus dès que l'on extirpe ou énerve les deux capsules surrénales. Cette constatation est très importante, car elle nous permet de penser que la tachycardie insulinique ainsi produite est probablement en rapport avec une augmentation passagère de la sécrétion adrénalinique se déclanchant par l'intermédiaire du système nerveux. La tachycardie se trouve rapidement jugulée par l'injection intraveineuse de glucose, ce qui démontre, d'autre part, sa dépendance de l'hypoglycémie.

EDWARDS a fait les mêmes constatations chez le chien. Après injection de 25 à 35 unités d'insuline par kilogramme de poids, il se produit une tachycardie facilement neutralisée par l'injection de dextrose. De plus, cet auteur, en enregistrant l'électrocardiogramme, la tension intraventriculaire, le pouls carotidien et la tension artérielle, fut le premier à mettre en évidence une altération du complexe ventriculaire électrique, caracté-

risée par un affaissement de l'onde T, un ralentissement de l'ascension de la pression intraventriculaire, enfin un abaissement léger de la tension artérielle systolique, toutes ces modifications cédant rapidement à une injection de glucose.

M. BICKEL a pu mettre en évidence chez le lapin, après injection de 20 unités d'insuline par kilogramme de poids, une accélération cardiaque atteignant jusqu'à vingt battements, une chute légère de la tension artérielle et surtout de façon très démonstrative un aplatissement de l'onde T de l'électrocardiogramme qui, dans certaines expériences, devient complètement négative. Toutes ces modifications disparaissent rapidement après injection intraveineuse de 1 gramme de glucose, sauf l'inversion de l'onde T qui persiste généralement de douze à vingt-quatre heures. Le même affaissement de l'onde T, accompagné de tachycardie et parfois d'extrasystoles ventriculaires, a été signalé par VON HAYNAL.

Cependant, les recherches faites sur le cœur isolé de grenouille ou de mammifère ont donné des résultats moins démonstratifs et souvent même contradictoires. Mais il faut remarquer également que ces quelques contradictions peuvent être dues à la diversité des milieux de perfusion, aux quantités d'insuline utilisées, à leur origine et à l'état du myocarde.

Cette mise au point de l'action pharmacodynamique de l'insuline n'est cependant pas sans intérêt. Elle nous permet de dissocier l'action de l'insuline elle-même de celle de l'hypoglycémie, puisque certaines modifications comme l'affaissement de l'onde T et la bradycardie précèdent ou survivent à l'abaissement de la glycémie, tan-

dis que la tachycardie est en relation fréquente avec cette dernière. De plus, elle nous montre les relations entre l'insulinémie et l'action adrénalinique, de même qu'elle nous indique surtout, et c'est là un point capital, que même aux doses formidables de 30 unités par kilogramme de poids d'animal, ce qui correspondrait pour un homme de poids moyen à l'injection intraveineuse de 2.000 unités, l'insuline ne provoque aucun désordre circulatoire irréparable, à condition qu'on prenne la précaution de neutraliser son action hypoglycémiant par une injection appropriée de glucose.

L'étude expérimentale de l'action cardiaque de l'insuline a été fort heureusement complétée par les observations électrocardiographiques faites chez l'homme au cours des traitements du diabète par l'insuline. A ce point de vue, MENDEL et WITTGENSTEIN furent les premiers à constater chez un diabétique sous l'influence de l'injection de 100 unités d'insuline, un aplatissement progressif de l'onde T, modification réversible survivant à l'hypoglycémie et disparaissant le lendemain de l'expérience. L'injection de 50 unités d'insuline ne provoquant aucune modification analogue.

Dans la même année, M. BICKEL, au cours de ses recherches sur l'hypoglycémie insulinique, a obtenu chez un homme bien portant, dont il prenait toutes les cinq minutes le tracé électrocardiographique, des modifications importantes du rythme cardiaque. Ainsi cinq minutes après l'injection intraveineuse de 50 unités d'insuline, l'onde T commence à s'aplatir, pour atteindre la ligne iso-électrique 20 minutes plus tard. Au bout de 35 minutes, le malade est en pleine hypoglycémie avec

le tableau symptomatique : vertiges, sensation de grande faiblesse et sudations profuses. La glycémie étant tombée de 1 gr. 04 pour 1.000 avant l'expérience à 0 gr. 36 pour 1.000 ; le rythme cardiaque s'étant élevé de 82 à 108 contractions à la minute.

Le tracé électrocardiographique montrant un aplatissement avec crochetage léger de l'onde auriculaire, de nombreuses extrasystoles ventriculaires et une inversion franche de l'onde T. Mais l'expérience ne s'arrête par là. BICKEL, après avoir pratiqué une injection intraveineuse de 25 centimètres cubes de sérum glucosé à 30 %, constate que les extrasystoles disparaissent presque instantanément, l'onde auriculaire reprend sa forme normale, et le pouls descend en dix minutes à 84. L'état général est excellent, le cœur reste parfaitement régulier dans son fonctionnement et seul l'aplatissement de l'onde T persiste huit heures après l'injection d'insuline. Le lendemain de l'expérience, l'aspect de l'électrocardiogramme étant tout à fait normal.,

Des résultats analogues aux précédents ont été obtenus par SCHAEFFER et FRIEDLANDER, qui expérimentèrent sur des malades à l'état de jeûne pour obtenir une forte hypoglycémie, de même qu'après ingestion abondante d'hydrate de carbone pour éviter l'hypoglycémie, tout en injectant la même dose d'insuline. Les deux auteurs ont ainsi observé une tachycardie marquée, exceptionnellement une bradycardie transitoire, l'aplatissement déjà signalé de l'onde T, des déformations variables de l'onde présystolique, un allongement fréquent du complexe ventriculaire, des extrasystoles d'origine variable, enfin des troubles de la conductibilité pouvant

aller jusqu'au blocage incomplet et de temps en temps de l'alternance cardiaque.

D'après ces auteurs, certaines des altérations, telles que la tachycardie et la déformation de l'onde T, paraissent indépendantes du taux du sucre sanguin, tandis que l'allongement du complexe ventriculaire, les modifications de l'onde présystolique, la bradycardie éventuelle, les extrasystoles, les troubles de la conductibilité et l'alternance cardiaque ne s'observent que pendant la période d'hypoglycémie et doivent être considérées comme la conséquence de cette dernière plutôt que comme le résultat d'une action nocive de l'insuline sur le cœur. Le danger pour ce dernier tient donc, et c'est là un point excessivement important, à l'hypoglycémie et non à l'insuline elle-même, ce que l'on pouvait d'ailleurs prévoir en pensant aux doses excessivement fortes d'insuline que supportent certains comateux sans que leur état cardiaque soit compromis. De là découle une notion particulièrement importante: c'est que le traitement insulinique, quel que soit le but que l'on se propose, devra toujours être couvert par une glycémie suffisante.

Au cours des traitements du diabète, des constatations importantes en dehors de celles d'ordre électrocardiographique ont été faites par certains cliniciens, constatations qui témoignent plus ou moins nettement d'une atteinte du cœur par l'insuline. Dans des cas heureusement très exceptionnels, on a même observé des accidents assez graves pour que certains auteurs considèrent que l'on ne doit administrer l'insuline qu'avec les plus grandes précautions aux malades dont le cœur et la circulation sont suspects.

D'ailleurs, depuis l'introduction de l'insuline en thérapeutique, il est un accident sur lequel on a tout particulièrement insisté: c'est l'apparition possible chez les malades en état de coma diabétique et traités par d'importantes doses d'insuline, de phénomènes aigus ou subaigus d'insuffisance cardiaque. Ces constatations signalées tout d'abord par STRAUSS ont été confirmées en 1924 au XXXVI^e Congrès allemand de Médecine par MINKOWSKI, qui a observé un cas de mort par faiblesse cardiaque deux jours après que le coma et l'acidose avaient disparu. Lors de cette communication de MINKOWSKI, plusieurs auteurs, entre autres ROSENBERG et STEINITZ, ont apporté des observations analogues, concernant toutes des insuffisances cardiaques graves consécutives au traitement insulinique de diabétique, comateux, observations caractérisées par de la tachycardie avec petitesse extrême du pouls, chute très accentuée de la tension artérielle, de la froideur et de la cyanose des extrémités. Fait important: les malades n'étant plus, au moment de la défaillance du cœur, ni en acidose, ni en hypoglycémie et la thérapeutique tonicardiaque habituelle s'est montré dans tous ces cas absolument impuissante.

La pathogénie de pareils accidents, dont d'autres exemples ont été donnés par LORANT, POLLAK et VON NEERGARD est certainement très complexe. BICKEL pense que l'insuline n'intervient nullement dans leur apparition et que la défaillance du cœur, quand elle ne relève pas d'une affection concomitante au diabète, est due avant tout à sa longue intoxication par l'acidose. Il ajoute, d'ailleurs avec juste raison, que le tableau cli-

nique de la défaillance cardiaque post-comateuse avec son hypotension et sa paralysie de la circulation périphérique peut s'observer en effet dans le coma diabétique non traité par l'insuline, c'est-à-dire en pleine période d'hypoglycémie et d'acidose. D'ailleurs, les signes d'insuffisance cardiaque, bien que les classiques n'insistent guère sur cette particularité, ne manquent presque jamais dans le coma diabétique.

KUSSMAUL, auquel nous devons la notion du coma diabétique, signale le fait que le cœur s'y accélère et atteint volontiers 100 à 120 battements à la minute. Il a observé également que la tension artérielle systolique se tient en général dès la période précomateuse dans les limites inférieures à la normale. Elle diminue au fur et à mesure que le coma progresse pour atteindre, d'après Léon BLUM, des chiffres très bas tels que 80 ou 70 millimètres de mercure à la période de coma confirmé.

HIRSCHFELD a constaté des chutes considérables de la pression artérielle systolique au cours des comas diabétiques telles qu'en quelques jours elle s'abaissait de 160 à 70 millimètres de mercure.

De ces quelques observations découle une conclusion très importante et qui doit attirer tout particulièrement notre attention. C'est que l'appareil circulatoire, indépendamment de tout traitement par l'insuline, semble être bien plus touché dans le coma diabétique non soumis à l'action de l'insuline, qu'il n'y paraît à première vue, et cette atteinte peut être tellement prédominante qu'il y a lieu de décrire, d'après FRERICHs, une « forme cardiaque » du coma diabétique dans laquelle, outre le coma, le symptôme prédominant est la faiblesse irré-

médiable du cœur, conduisant rapidement à une issue fatale, malgré les plus vigoureuses tentatives thérapeutiques.

D'après VON NEERGARD et BICKEL, il s'agit plus d'un affaissement de la circulation périphérique avec hypotonie des artérioles et des capillaires, que d'une faiblesse primitive du cœur, affaissement qui, comme le fait si justement remarquer STRAUSS, présente une grande analogie avec ce qu'on observe à la période terminale de certaines fièvres typhoïdes.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que l'identité symptomatique entre cette « forme cardiaque » du coma diabétique et la défaillance circulatoire post-comateuse des malades traités par l'insuline est absolue. L'insuline très active pour combattre l'acidose et le coma lui-même, demeure simplement sans action sur un cœur profondément intoxiqué et sur lequel ni la digitale, ni la caféine, ni le camphre et la strychnine n'exercent la moindre action bienfaisante.

Une conclusion assez logique peut être tirée de ce qui vient d'être dit. C'est que la défaillance circulatoire post-insulinique des comateux n'est donc qu'une manifestation un peu spéciale de la forme circulatoire du coma diabétique, et l'insuline, parce qu'elle n'est pas arrivée à la vaincre, n'en saurait être considérée comme un élément responsable.

Cependant, en dehors de cette défaillance circulatoire post-comateuse, on a décrit au cours du traitement du diabète par l'insuline des accidents cardiaques moins sévères, le plus souvent transitoires, en relation avec l'hypoglycémie insulinique. BICKEL pense qu'il s'agit là

presque toujours d'hypoglycémies accidentelles dues à un surdosage de l'insuline, hypoglycémies qui doivent absolument être évitées bien qu'elles disparaissent assez facilement après ingestion ou injection intraveineuse de glucose.

Au cours de ces dernières années, les travaux simultanés de LAUTER et BAUMANN, de WEICHMANN et KOCH ont grandement contribué à éclaircir le rôle essentiel que joue dans l'apparition des accidents circulatoires accompagnant les accès d'hypoglycémie, la défaillance de la circulation périphérique.

Les réactions cardiaques constatées à l'électrocardiogramme ne seraient donc que secondaires, dues à l'excès de travail myocardique qu'exige l'état défaillant des vaisseaux.

Afin d'étudier la question avec plus de précision, certains auteurs ont essayé de mesurer le travail fourni par le cœur après injection d'insuline, tant chez l'animal que chez l'homme, par la détermination du volume-minute, c'est-à-dire de la quantité de sang qui traverse le cœur dans l'unité de temps. Cette mesure relativement facile chez l'animal, grâce à l'introduction dans la circulation d'un appareil de mensuration, est cependant beaucoup plus délicate chez l'homme. Néanmoins, d'après les recherches expérimentales d'ODAIRA, nous possédons actuellement quelques données très importantes. C'est ainsi que le volume-minute augmente chez l'animal sous l'influence de petites doses d'insuline et diminue sous celle des doses massives.

Quant aux recherches faites chez l'homme, elles ont montré dans tous les cas qu'après injection de 60 à 100

unités d'insuline, il se produit une exagération marquée du volume-minute, ce qui se traduit par une augmentation souvent considérable du fonctionnement cardiaque et de la vitesse circulatoire.

Dans ces conditions, écrit BICKEL, « on ne saurait parler d'une action nocive directe des doses usuelles d'insuline sur le cœur. Il n'est cependant pas impossible que l'hyperfonctionnement cardiaque post-insulinique ne puisse aboutir à une certaine défaillance par surmenage lorsque l'hypoglycémie se prolonge ».

De pareils accidents ont été notamment observés surtout chez des diabétiques porteurs d'affections cardiaques ou vasculaires, dans lesquelles les besoins du cœur en glucose sont certainement plus considérables que ceux d'un cœur normal. Et VON NOORDEN dit à ce point de vue que les cardiopathies prédisposent à l'hypoglycémie insulinique. Nous croyons cependant logique d'admettre tout simplement que les cardiaques, sans être prédisposés d'une façon particulière à l'hypoglycémie, y sont peut-être plus sensibles par un mécanisme sur lequel nous reviendrons dans un instant.

Dans cet ordre d'idées, un fait d'importance considérable vient encore attirer notre attention. En effet, plusieurs auteurs ont assez souvent insisté sur l'aggravation possible des cardiopathies des diabétiques à la suite d'insulinothérapies prolongées. Aussi STRAUSS, HASENFELD et d'autres auteurs encore ont-ils noté l'apparition chez des diabétiques traités par l'insuline de façon ininterrompue pendant plusieurs mois de symptômes d'insuffisance cardiaque grave avec dyspnée et œdèmes.

D'après BICKEL, rien ne peut cependant nous faire

penser, ni prouver davantage que cette défaillance cardiaque signalée plus haut soit vraiment la conséquence d'une intoxication du cœur par l'insuline. Et BICKEL ajoute avec juste raison que les diabétiques âgés sont souvent porteurs d'un appareil circulatoire défectueux, sur lequel les troubles métaboliques du diabète exercent comme nous venons de le voir une influence nocive et que, de ce fait, il n'est pas douteux que l'asystolie puisse s'établir chez ces malades sans qu'on doive en accuser l'insuline. D'ailleurs, avec les notions que nous possédons actuellement sur les troubles du métabolisme des hydrates de carbone et leur mauvaise utilisation par l'organisme du diabétique, l'hypothèse émise plus haut nous paraît vraiment séduisante.

Quoi qu'il en soit, il serait cependant injuste de ne pas reconnaître que l'insulinothérapie peut entraîner pour le cœur, dans certains cas particuliers, un surcroît de travail néfaste, mais ceci d'une façon tout à fait indirecte par suite des modifications du métabolisme aqueux qui suivent assez régulièrement l'installation des cures insuliniques importantes. Car il est une constatation certaine, c'est que l'insuline introduite dans l'organisme favorise la rétention aqueuse et, par conséquent l'apparition des œdèmes. Actuellement, on connaît bien l'augmentation de poids observée si souvent chez les diabétiques dès les premières injections d'insuline. Et cette rétention aqueuse peut atteindre, lorsque le cœur est fatigué, des proportions relativement assez considérables. Pour en donner quelques exemples, nous citons l'observation de KLEIN, qui a constaté chez un de ses malades diabétiques une augmentation de poids de 15 ki-

logrammes en huit jours, et celle de RHEINWEIN, qui a noté une augmentation de 17 kilogrammes en une semaine. De pareils chiffres montrent très nettement que l'insulinothérapie peut, dans ces cas, aggraver fortement une insuffisance cardiaque et la rendre même tout à fait menaçante. Toutefois, nous croyons indispensable de faire remarquer que les malades en question avaient reçu des doses formidables d'insuline allant jusqu'à 400 unités par jour et que, dans ces conditions, une thérapeutique aussi vigoureuse, forcément très active à divers points de vue, ne puisse être obtenue sans un bouleversement profond de l'équilibre humoral, bouleversement évidemment très défavorable au travail d'un cœur antérieurement ébranlé.

Si nous essayons maintenant de condenser en leur essentiel les différentes observations et constatations faites dans le but de déterminer l'action cardiaque de l'insuline, un fait d'énorme importance ressort aussitôt à notre esprit. C'est qu'il faut utiliser sur le cœur sain des doses excessivement fortes d'insuline pour obtenir des troubles circulatoires et que les accidents ainsi observés cèdent rapidement à l'administration de glucose, ce qui démontre leur dépendance étroite de l'hypoglycémie plutôt que de l'intoxication insulinique directe. Aussi BICKEL pense-t-il que l'on ne saurait nullement se baser ni sur les constatations cliniques, ni sur l'expérimentation pour refuser aux cardiaques les bienfaits de l'insulinothérapie, surtout lorsque celle-ci est appliquée selon des doses tout à fait insignifiantes par rapport à celles nécessaires pour produire des troubles humoraux ou cir-

culatoires. Car c'est un fait indubitable, croyons-nous actuellement, que l'insuline administrée à faibles doses peut être d'un grand secours dans la thérapeutique de certaines cardiopathies, et notamment des myocardites, par les modifications favorables qu'elle peut entraîner dans l'utilisation du glucose sanguin par le muscle cardiaque.

En effet, il est bien démontré maintenant, et nous en avons donné les preuves dans le chapitre précédent, que les hydrates de carbone jouent le rôle prépondérant dans la nutrition et le fonctionnement des muscles en général et du cœur en particulier, dont l'activité incessante ne peut se développer normalement en l'absence de glucose.

D'ailleurs, cette utilité des hydrates de carbone dans le fonctionnement du myocarde, démontrée d'une façon indiscutable par les physiologistes, n'a pas échappé aux cliniciens, et déjà en 1914, BUDINGEN s'est efforcé de montrer que l'insuffisance cardiaque pouvait être dans certains cas de sclérose des cornaires et de myocardite en relation avec un trouble de la nutrition du muscle cardiaque, et que l'injection intraveineuse d'une solution glucosée hypertonique est capable d'entraîner dans ces cas des améliorations surprenantes.

En étudiant la glycémie de 168 malades atteints de troubles cardiaques, cet auteur trouva chez 39 d'entre eux une glycémie inférieure à 0,60 pour 1.000, et décrit sous le nom de « cardiodystrophie hypoglycémique » un syndrome spécial caractérisé par des douleurs précordiales, un assourdissement des bruits du cœur dans la région de la base, avec diminution de la capacité fonc-

tionnelle du myocarde, syndrome susceptible de s'amender rapidement sous l'influence des injections du glucose.

Etant donné l'importance de la question, d'autres auteurs ont entrepris des recherches de contrôle sur la glycémie chez les cardiaques. Or, ces recherches n'ont pas confirmé les observations de BUDINGEN, et GOLDBERG, en particulier, trouva une glycémie normale chez 46 malades atteints d'affection cardiaque compensée ou en décompensation légère; dans un autre cas, le même auteur a trouvé chez 22 malades sur 32 atteints d'insuffisance cardiaque grave, non pas l'hypoglycémie signalée par BUDINGEN, mais une augmentation nette du sucre sanguin pouvant atteindre quelquefois 1 gr. 60 pour 1.000.

Des recherches analogues ont été également faites par TRAVERS, qui trouve, comme BUDINGEN, des glycémies de 0 gr. 56 à 0 gr. 85 chez les cardiaques, mais il observe des chiffres à peu près identiques chez d'autres malades non atteints d'insuffisance cardiaque, aussi a-t-il été amené à admettre que l'hypoglycémie chez les malades de BUDINGEN, comme chez les siens, était due plutôt à la famine de la guerre ou d'après guerre et aux mauvaises conditions d'hygiène qu'à la cardiopathie elle-même.

D'ailleurs, dans un travail récent, BUDINGEN admet lui-même que l'hypoglycémie des cardiaques est devenue moins fréquente depuis que les conditions d'alimentation et d'hygiène générale sont devenues plus normales et qu'une partie de ses résultats antérieurs a pu être faussée par la sous-alimentation de ses malades.

Cependant, les recherches certainement plus précises

de SRIENER, CHASANOFF, TATERKA et autres ont toutes montré qu'il existe fréquemment un abaissement de la glycémie à jeun chez les cardiaques en état de décompensation et principalement chez ceux d'entre eux qui présentent des phénomènes de stase et surtout de stase hépatique. Bien que ces résultats soient en contradiction formelle avec ceux de GOLDBERG, qui avait trouvé chez 22 de ses malades cardiaques une augmentation nette du sucre sanguin, ils nous paraissent cependant bien plus vraisemblables, étant donné les notions exactes que nous possédons actuellement sur la fonction glycoréglatrice de la glande hépatique.

Pour BICKEL, la glycémie serait normale chez tous les cardiaques en état de compensation, mais elle serait, par contre, un peu anormale chez les cardiaques en décompensation grave, chez lesquels l'auteur a noté assez souvent une hypoglycémie légère, généralement moins marquée que celle constatée par BUDINGEN et CHASANOFF et exceptionnellement de l'hyperglycémie.

Quoi qu'il en soit, on peut dire que, d'une manière générale, dans la grande majorité des cardiopathies en état de défaillance, il existe indiscutablement une certaine perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, perturbation qui se traduit parfois par de l'hyperglycémie, mais plus souvent par de l'hypoglycémie à jeun.

En effet, si l'on pense aux altérations que l'on trouve d'une façon presque habituelle chez tous les cardiaques asystoliques au niveau du foie, du pancréas, des capsules surrénales, organes dont le rôle essentiel dans le métabolisme des hydrates de carbone n'est plus discuté

actuellement, on ne s'étonnera nullement de ces fréquentes déviations de la glycémie.

BICKEL, essayant d'étudier d'une façon plus précise les modifications de la glycémie chez les cardiaques en période de défaillance circulatoire, a constaté des faits assez intéressants. C'est ainsi qu'il a observé, dans l'hyperglycémie provoquée par ingestion de glucose chez des cardiaques insuffisants, une courbe d'hyperglycémie atypique, c'est-à-dire que l'ascension comme la chute de la courbe en question étaient nettement retardées, le maximum de glycémie s'observant d'une heure et demie à deux heures après l'ingestion et étant en général un peu inférieur à ce que l'on observe chez l'individu normal.

Mais, quoi qu'il en soit, ce qui nous paraît pour le moment indiscutable, c'est que le myocarde des cardiopathes plus que tout autre aurait besoin pour sa nutrition d'un appareil glycorégulateur à bon rendement, et pourtant nous venons de voir, d'après les nombreuses recherches faites à ce sujet, qu'il n'a souvent à sa disposition que des réserves de glucose insuffisantes et métabolisées de façon profondément anormale.

CHAPITRE TROISIEME

ROLE DE L'INSULINE DANS L'UTILISATION DU GLUCOSE PAR LE CŒUR

Nous avons vu précédemment, en étudiant les preuves expérimentales de l'utilisation du glucose par le cœur, que d'après les expériences de KNOWLTON et STARLING, le muscle cardiaque de chien consommait environ quatre milligrammes de glucose par gramme-heure.

Or, ces deux auteurs, opérant chez le chien dépancréaté, constatèrent que ce pouvoir de consommation du glucose se trouve réduit à un minimum ou même disparaît complètement. Mais ils remarquèrent également que si on ajoute un extrait bouilli de pancréas au sang circulant à travers le cœur, on rend à ce dernier à nouveau le pouvoir d'utiliser le glucose du sang circulant. De plus, ces auteurs constatèrent que, parallèlement à la combustion, il se constitue dans le cœur une réserve glycogénique.

Déjà en 1916, CLARKE a signalé que si le liquide de Ringer-Locke passe par les vaisseaux du pancréas avant d'aller au cœur, il perd plus de sucre que s'il ne passe pas par ses vaisseaux.

D'autres recherches faites par PATTERSON, STARLING, MAC LEAN et bien d'autres auteurs encore, ont établi indiscutablement que l'utilisation du glucose par le cœur se trouve augmentée par l'emploi de l'insuline, de même que par le maintien de la concentration du sucre sanguin à un taux élevé.

D'ailleurs, l'expérience a montré que le cœur diabétique perfusé avec du sang diabétique n'utilise pas le sucre du sang, mais que ce pouvoir est immédiatement retrouvé si on le perfuse avec du sang normal ou si on ajoute de l'insuline au sang diabétique.

BURN et DALE, en 1924, sont arrivés aux mêmes conclusions en montrant que l'adjonction d'insuline au liquide de perfusion accélère les échanges de glucose dans le cœur isolé des mammifères.

Tandis que pour HEPBURN, l'insuline augmenterait le glycogène du cœur, puisque dans la perfusion de ce dernier avec un liquide contenant de l'extrait pancréatique et de l'insuline, la consommation horaire du glucose passe de 0,97 milligramme à 3,06 milligrammes.

Dans une de ses expériences, KOGAN, utilisant le liquide de Ringer-Locke glucosé et additionné d'insuline, confirme les résultats précédents et démontre, en outre, un fait tout à fait important. Il constate que la force contractile du cœur se trouve dans ces conditions sensiblement augmentée.

Une autre expérience fort importante et tout à fait intéressante par les suggestions cliniques qu'elle entraîne est l'expérience faite par KLEIWITZ et KIRCHEIM. Ces deux auteurs, opérant sur le cœur de lapin, ont observé une augmentation de sa force contractile sous l'influence

du glucose et de l'insuline, ainsi que la disparition d'une alternance préalablement provoquée.

Enfin, PICK, dans une expérience très démonstrative, montre l'influence de l'action conjuguée du sucre et de l'insuline sur le travail du cœur. Cet auteur utilise des fragments de muscles papillaires du cœur humain qui sont très riches en fibres de Parkiuje et en réserves de glycogène. En prélevant un tel fragment du cœur d'un enfant mort depuis 41 heures et en le plaçant dans un bouillon de viande chaud et oxygéné, il constata que la préparation se met à battre énergiquement, mais d'une façon irrégulière. C'est alors qu'il remarqua que l'addition de glucose à la solution régularise les contractions qui, au bout de 25 minutes, sont devenues rythmées au nombre de 64 par minute. L'addition ultérieure de glucose n'améliore plus cette activité, mais l'affaiblit au contraire et, une demi-heure plus tard, il n'observait plus que 28 petites contractions. Mais l'auteur, continuant son expérience, remarque que si, à ce moment, on ajoute des traces d'insuline dans la solution, après sept minutes la fréquence monte à 40, dépasse 60 en dix minutes et se maintient à 80 pendant plus d'une heure, avec des battements puissants.

La conclusion logique de cette expérience si intéressante nous fait admettre qu'il y a eu réactivation, sous l'influence combinée du glucose et de l'insuline, d'un muscle cardiaque fatigué.

De plus, l'expérience montre encore que le cœur normal perfusé voit sa faculté d'utilisation du glucose augmentée par l'adjonction d'insuline. L'insuline agit donc à la fois sur la combustion du sucre, d'une part, et,

d'autre part, sur sa fixation. Comme on l'a dit si justement, elle règle la synthèse comme la dégradation.

Il est donc évident, d'après ces nombreuses expériences et observations, que le cœur, plus que tout autre muscle, a besoin de glucose pour son fonctionnement et sa nutrition. Il puise ce glucose d'une façon continue dans le liquide qui le baigne et, grâce à la sécrétion insulinaire du pancréas, il l'assimile et s'en sert et pour sa consommation et pour sa réserve.

Mais en est-il de même pour un cœur à l'état pathologique? Certes non, car nous avons vu précédemment, en étudiant la glycémie chez les malades atteints de cardiopathies en décompensation, qu'il existait assez fréquemment un abaissement de la glycémie en rapport avec une perturbation plus ou moins profonde dans le métabolisme des hydrates de carbone. Il est donc tout à fait logique d'admettre que le muscle cardiaque d'un cardiopathe n'a souvent à sa disposition que des réserves de glucose très insuffisantes et surtout métabolisées d'une façon profondément anormale. Et c'est en ayant présent à l'esprit ce fait déjà bien établi de la perturbation du métabolisme des hydrates de carbone chez les malades atteints de cardiopathies que les auteurs se sont demandé si on peut venir d'une façon efficace en aide à un myocarde troublé dans sa nutrition.

Il faut avouer, cependant, que cette question a été et est encore assez mal comprise du fait qu'il ne suffit pas de savoir combien de glucose a le cœur à sa disposition, mais qu'il faut savoir avant tout comment il utilise ce glucose.

Si maintenant nous essayons de rapprocher les con-

clusions expérimentales précédentes des observations cliniques faites au sujet de la perturbation habituelle du métabolisme hydrocarboné dans les cardiopathies avec insuffisance du muscle cardiaque, il est facile d'imaginer que nombre d'auteurs aient été tentés d'utiliser aussi bien l'insuline que le glucose dans le traitement de certains états cardiaques, dans le but d'améliorer la nutrition et par là le fonctionnement de la fibre myocardique plus ou moins troublée par un processus pathologique quelconque.

CHAPITRE QUATRIEME

TECHNIQUE

CHOIX DU SUCRE

La plupart des auteurs qui ont utilisé le complexe sucre-insuline dans le traitement des cardiopathies ont employé de préférence le glucose (BICKEL, OSATO, LÆPER, LEMAIRE, DEGOS et CARRIÈRE).

ANSELME-MARTIN pense cependant que tous les corps sucrés, aussi bien les glycoses que les saccharoses peuvent être employés indifféremment si on utilise la voie digestive comme voie d'entrée.

Dans ces conditions, effectivement, les disaccharides tels que le saccharose ordinaire, le lactose, le maltose, sont dédoublés par les sucs digestifs en hexoses, c'est-à-dire glucose, levulose et galactose, et ce n'est finalement que sous la forme $C^6H^{12}O^6$ qu'ils sont tous offerts à la nutrition des cellules.

Mais il est possible qu'une faible partie de saccharose osmose sans dédoublement. La voie digestive nous offre alors une deuxième garantie qui est représentée par le relai hépatique qui, à coup sûr, transformera en glycose le sucre qui a pu échapper aux ferments digestifs, —

ceci naturellement à condition que le fonctionnement du foie ne soit pas troublé par un processus pathologique quelconque pouvant altérer plus ou moins la fonction glycogénique du foie.

MODES D'ADMINISTRATION DU SUCRE ET DOSES

Depuis les premiers essais cliniques jusqu'à ce jour, le sucre a été employé sous diverses formes et administré de différentes façons.

OSATO utilise la voie intraveineuse en injectant 50 centimètres cubes de sérum glucosé à 10 %.

LÆPER, LEMAIRE et DEGOS font absorber au malade 100 grammes de sirop de glucose.

GIROUX, KISTHINIOS et GOMEZ donnent du sirop de sucre saturé à la dose de 80 grammes par jour en une fois.

ANSELME-MARTIN pense que la voie buccale, la plus simple à exploiter, paraît donner toute satisfaction.

C'est en effet, écrit-il, « la moins dangereuse, la plus riche en garanties et la plus pratique puisque, par ses ferments digestifs, elle nous a permis, dans quelques cas, de simplifier notre technique au maximum en permettant l'utilisation du sucre ordinaire, médicament qui, sous cette forme, était toujours accepté volontiers par les malades ».

Tel n'est cependant pas l'avis de CARRIÈRE, qui insiste particulièrement sur le fait que les résultats sont beaucoup plus nets par l'introduction du glucose par la

voie endoveineuse. Il n'utilise en effet l'administration per os qu'au cas de veines tout à fait insuffisantes. Ainsi par l'administration intraveineuse de glucose, l'auteur a vu des malades, que la méthode d'absorption buccale n'avait améliorés que d'une façon très imparfaite une première fois, présenter des résultats absolument indiscutables par injection veineuse du glucose.

Sans vouloir entrer dans les détails d'une pareille différence d'action, le dit auteur admet que l'absorption intestinale soit fortement troublée chez les asystoliques et que l'action de l'insuline ne s'effectue dans ces conditions au moment où les hydrates de carbone sont susceptibles d'être utilisés ou fixés.

Nous croyons cependant plus logique d'expliquer une telle différence d'action du glucose suivant le mode d'administration buccal ou intraveineux, par un mauvais fonctionnement du foie le plus souvent siège d'une stase plus ou moins prononcée au cours des asystoles et dont nous connaissons actuellement si bien l'importance dans le métabolisme des hydrates de carbone.

D'ailleurs, ETIENNE, DROUET et COLLESSON, dans un travail publié dans la *Revue Médicale de l'Est* du 1^{er} février 1932, sur l'association du glucose-insuline dans les cardiopathies, attirent l'attention sur l'échec absolu de la méthode chez cinq malades dont trois d'entre eux étaient des anciens éthyliques ayant de gros foies, et un autre obèse à gros foie.

D'après BICKEL, la thérapeutique par le complexe glucose-insuline peut être appliquée pratiquement de diverses façons et l'idéal est de donner le glucose par la bouche par petites quantités fréquemment répétées, de

telle façon que le cœur ait constamment une réserve suffisante à sa disposition. Et il prescrit volontiers de 100 à 200 grammes de glucose par jour en solution aqueuse prise par doses fractionnées en vingt-quatre heures. La même quantité pouvant être donnée en deux fois dans la journée sous forme de lavement goutte à goutte instillé avec une extrême lenteur.

L'administration du glucose en injections sous-cutanées isotoniques, d'après le même auteur, n'est guère recommandable en raison de la grande quantité de liquide qu'elle exige et dont la disparition d'un tissu cedemacié ne sera pas toujours facile. Exceptionnellement, il a ajouté l'insuline à la solution glucosée injectée dans les veines à la dose de 2 à 5 unités.

La mise en œuvre de la thérapeutique glucose-insuline peut être utilement précédée d'un dosage de la glycémie qui nous permettra de voir si le cœur a déjà à sa disposition une quantité suffisante de sucre (asystolie des diabétiques ou asystolie avec hyperglycémie sans diabète), ou si l'on se trouve en présence, comme c'est d'ailleurs fréquent, d'une asystolie avec hypoglycémie. L'administration du glucose, absolument indispensable dans le second cas, écrit BICKEL, deviendra parfois superflue dans le premier puisque l'insuline pourra travailler sur des réserves hydrocarbonées suffisantes et que l'on lui demandera seulement de faciliter leur utilisation par le muscle cardiaque.

Cette détermination préalable de la glycémie, intéressante en milieu hospitalier, ne nous semble pas absolument nécessaire en pratique et nous pensons qu'il n'y a aucun inconvénient à administrer la solution glucosée

aux hyper comme aux hypoglycémiques, puisque le glucose supplémentaire sera immédiatement consommé par l'organisme à la faveur de l'insuline injectée.

A ce point de vue, nous croyons utile d'insister sur une donnée tout à fait fondamentale dans l'application du complexe glucose-insuline: c'est qu'en effet, le sucre est l'élément essentiel dans cette thérapeutique et que l'insuline n'est que l'agent, tout aussi indispensable d'ailleurs, qui en assure la bonne utilisation.

Mais de ce que nous venons de dire plus haut, il ne faut pas en conclure que le sucre doive être administré aux cardiaques à tort et à travers aux quantités considérables qui ont été préconisées par certains auteurs. L'expérimentation sur l'animal a d'ailleurs montré, comme le font remarquer BURGER et BAUR, que la perfusion d'un cœur isolé avec du glucose en excès est susceptible de produire l'inversion de l'onde T de l'électrocardiogramme et les troubles de la conductibilité myocardique aussi bien que l'administration de l'insuline en excès. Il y a là, écrit BICKEL, « un phénomène réversible des plus curieux: car de même que le glucose fait disparaître l'inversion de l'onde T et les troubles de la conductibilité engendrés par l'insuline à doses excessives, ainsi l'insuline atténue ces mêmes perturbations lorsqu'elles sont provoquées par le glucose en excès. Et cette constatation montre bien la nécessité pour le cœur d'un équilibre spécial entre l'insuline et le sucre qu'il a à sa disposition, équilibre dont la rupture, quel qu'en soit le sens, lui sera toujours défavorable ».

DOSES D'INSULINE UTILISEES DANS LE TRAITEMENT

De même que les quantités de glucose administrées varient dans des limites relativement étendues suivant les divers auteurs, de même les doses d'insuline utilisées ont subi des variations plus ou moins importantes, aussi bien par rapport aux méthodes appliquées par chacun des auteurs qu'au cours du traitement même. D'après les observations publiées jusqu'ici, les doses d'insuline semblent varier de 5 à 30 unités.

OSATO injecte 5 unités.

BICKEL pratique habituellement une injection sous-cutanée de 6 à 10 centimètres cubes d'insuline lorsqu'il administre le glucose par voie intraveineuse en solution à 30 %, dont il injecte très lentement de 50 à 100 centimètres cubes deux à trois fois par jour. Il prescrit la même dose d'insuline le plus souvent en trois fois dans les cas où le sucre est donné par voie digestive.

LÆPER, LEMAIRE et DEGOS injectent 5 à 10 unités. GIROUX 5 unités. KISTHINIOS et GOMEZ 4 unités.

ANSELME-MARTIN injecte 5 unités au début du traitement et si, au bout de cinq jours il ne constate aucun changement dans le fonctionnement du cœur, il augmente la dose jusqu'à 10 unités en même temps que la quantité du sucre est portée à 100 grammes. Cette injection d'insuline est pratiquée le matin, dix à quinze minutes avant l'absorption du sucre, et lorsque la dose du sirop est de 200 grammes, il la fait prendre par moitié à une demi-heure d'intervalle.

COLLESSON prescrit $1/5^{\circ}$ d'unité d'endopancrine par kilogramme d'individu, ce qui revient, pour un sujet de 60 kilogrammes, à 12 unités par jour associées à 100 grammes de glucose.

LOURENÇO GEORGE et SOBRINHO injectent de 10 à 20 unités d'insuline et donnent 100 à 200 grammes de sucre en ingestion.

DIMITRACOFF utilise 5 unités d'insuline en association avec 60 grammes de glucose pris par la bouche en solution à 50 %.

CARRIÈRE préconise l'insuline à la dose de 5 à 15 unités suivant les variations que subit la glycémie au cours du traitement. C'est ainsi qu'en commençant avec une dose de 5 unités, l'auteur augmente à 10 ou 15 lorsque la glycémie s'élève, afin de maintenir celle-ci toujours aux environs de 0 gr. 90 par litre. Ces doses d'insuline sont associées à l'injection intraveineuse poussée très lentement (dix minutes au minimum) de 200 centimètres cubes d'une solution glucosée à 30 %, ce qui correspond à 60 grammes de glucose par jour.

Quant à la durée du traitement, elle ne varie pour ainsi dire pas suivant les divers auteurs. Presque tous sont d'avis que le traitement doit durer de 10 à 15 jours en prenant comme moyenne une durée de 12 jours.

A notre avis, il nous semble qu'à ce point de vue, l'empirisme doit être proscrit. Nous considérons, en effet, le traitement par le complexe glucose-insuline comme un traitement d'entretien et de nutrition de la fibre myocardique et par conséquent nous ne voyons aucun inconvénient à le prolonger au-delà des limites fixées par les auteurs, à condition naturellement que l'on prenne la

précaution d'employer des doses faibles d'insuline et toujours associée au glucose, afin d'éviter les accidents d'hypoglycémie toujours défavorables, nous l'avons vu, à un cœur déjà antérieurement touché.

CHAPITRE CINQUIEME

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

*Due à l'obligeance de M. le Docteur GERBAUT,
médecin des hôpitaux.*

M. J..., âgé de 60 ans, pléthorique, obèse et emphyséma-teux, soigné en 1924 pour néphrite. Grand buveur de bière. Pas d'autres antécédents pathologiques à signaler.

En février 1931, il a présenté une grosse dyspnée d'effort et de décubitus avec œdèmes aux deux membres inférieurs.

M. le Professeur ETIENNE, qui fut consulté à ce moment, constata à l'examen un malade fortement dyspnéique, bron-chitique chronique et obèse avec de gros œdèmes aux mem-bres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses et d'énormes pa-quets variqueux aux deux jambes. Une dyspnée intense obli-geait le malade à passer toutes ses nuits dans un fauteuil.

A l'examen du cœur : tachycardie avec pouls faible mais régulier.

Tension artérielle à 18/8.

A l'auscultation : tachycardie avec bruits mous, assour-dis sans signes valvulaires ni à la pointe, ni à la base.

B. W. négatif dans le sang.

Urines rares sans albumine ni sucre.

Urée sanguine : 0 gr. 32 ; acide urique : 0 gr. 57 ; glycé-mie à 1 gr. 09.

Appareil pulmonaire : encombrement des deux bases.

Le foie est gros, sensible avec des limites difficiles à préciser à cause de l'obésité du malade.

Le diagnostic de myocardite fut posé et on a institué un traitement très intensif : saignée de 150 à 200 grammes à plusieurs reprises, purgations, repos absolu, restriction des liquides et régime, strophantine, adonidine, théobromose, etc., ont été prescrits.

Au bout d'un an de traitement, vu la faible amélioration dans l'état du malade, on décide d'appliquer le traitement par le glucose-insuline.

Le Docteur GERBAUT institue le dit traitement en faisant une injection de 5 unités d'insuline sous-cutanée, associée à 20 grammes de sucre en solution pris par ingestion quelques minutes avant l'injection. Le traitement a duré ainsi pendant douze jours, le malade recevant tous les matins 5 unités d'insuline et 20 grammes de sucre.

Quelle ne fut pas la surprise du médecin lorsque, dès les premières injections, il assista à une véritable transformation dans l'état du malade.

Les œdèmes ont commencé rapidement à disparaître et cette disparition des œdèmes a été accompagnée d'une diurèse très abondante. La dyspnée et la tachycardie étaient minimales, et le malade, qui depuis des mois passait ses nuits dans un fauteuil, retrouve le sommeil et déclare éprouver un grand bien-être.

En fin du traitement, l'état cardiaque du malade fut amélioré à un tel point qu'il a pu reprendre ses occupations normalement et, dix mois plus tard, il n'éprouve qu'une légère dyspnée en rapport avec sa bronchite et emphysème.

Enfin, signalons qu'un début d'artérite au pied gauche fut nettement amélioré par la cure glucose-insuline.

OBSERVATION II

M. F..., âgé de 72 ans, menuisier, dont le père est mort à 76 ans d'une pneumonie. La mère a succombé à une affection cardiaque à 68 ans. Marié à 30 ans, sa femme est morte d'une maladie de cœur.

Dans ses antécédents personnels, rien de spécial sinon une phlébite à la jambe droite, il y a sept ans, et qui l'a obligé à garder le lit pendant dix semaines.

Quatre semaines avant son entrée à l'hôpital, le malade s'est senti fatigué, essoufflé en travaillant et a dû abandonner pour rester à la maison où il ne s'occupait que de quelques petits travaux.

Bientôt, cependant, ses jambes ont commencé à enfler et, au bout de quelques jours, on nous l'amène au service présentant le tableau classique de l'asystolie.

A l'examen, nous avons constaté :

Un malade très fortement dyspnéique, répondant à peine aux questions que nous lui posons. De gros œdèmes aux deux membres inférieurs remontant jusqu'à l'abdomen.

Pouls à 110 à la minute, faible, arythmique.

Tension artérielle : $15/10^{1/2}$.

A l'auscultation du cœur : tachyarythmie complète avec bruits mous, irréguliers, assourdis, sans signes valvulaires.

Appareil pulmonaire : hydrothorax bilatéral.

Le foie est douloureux, débordant à trois travers de doigts les fausses côtes.

Troubles urinaires : pollakiurie nocturne. Urines à 400 centimètres cubes sans albumine ni sucre.

Azotémie : 0 gr. 45.

Nous avons porté le diagnostic de myocardite et l'avons soumis au traitement classique : saignée, purge, diète réduite, ouabaine, digitale, mais la gravité de son état ne fut pas amendée. Le malade resta, au bout de quinze jours, en asystolie complète, malgré les ponctions systématiques de

l'hydrothorax et l'absorption des tonicardiaques les plus puissants.

Devant cet échec complet de la médication, nous avons décidé d'appliquer le traitement par le glucose-insuline.

Le 12 avril au matin, après ponction de l'hydrothorax droit, nous donnons à notre malade 50 grammes de sirop simple par la bouche et, cinq minutes plus tard, nous lui faisons une injection intra-musculaire de 5 unités d'insuline. Ce traitement, nous l'avons continué pendant vingt jours, avec toujours les mêmes doses de sucre et d'insuline.

Quelle ne fut pas notre surprise lorsque, dès les trois premières injections, nous avons assisté à une véritable métamorphose dans l'état de notre malade.

Déjà le lendemain soir de la première injection, le malade nous dit éprouver un mieux-être surprenant. La dyspnée était diminuée. Les urines étaient montées à 1.500 centimètres cubes.

Le pouls est descendu à 92, mieux frappé.

Le cinquième jour, l'œdème des membres inférieurs diminue progressivement. La dyspnée est minime. Les contractions cardiaques sont nettement plus énergiques.

Le pouls est à 80, bien frappé, moins arythmique.

Le dixième jour, l'amélioration se poursuit toujours progressivement. L'hydrothorax ne se reproduit plus. La dyspnée et les œdèmes ont complètement disparu.

Les derniers jours du traitement, le malade ne présente plus aucun signe d'insuffisance cardiaque.

Le rythme du cœur, très régulier, est à 76.

La tension artérielle à 16/10.

Le foie ne déborde que légèrement les fausses côtes.

La diurèse se maintient aux environs de 1.100 centimètres cubes.

Le mois suivant, le malade resta dans le service, se rendant utile dans la salle en exécutant différents travaux.

Vers la fin du mois de mai, il a éprouvé un peu de dyspnée,

Nous lui avons fait une cure de glucose-insuline pendant dix jours, le malade continuant ses travaux dans la salle.

Le 15 juin, il quitta le service en bonne santé.

OBSERVATION III

P... Joseph, 52 ans, hospitalisé pour myocardite.

A l'examen, on constate un malade dyspnéique au repos, sa dyspnée s'accroissant par le décubitus et le moindre mouvement.

La pointe du cœur est abaissée, la matité cardiaque agrandie.

A l'auscultation : tachyarythmie complète.

Souffle systolique à la pointe.

A la base, les bruits du cœur sont très assourdis.

Tension artérielle : 11/7.

Pas d'œdèmes aux membres inférieurs.

Le foie est normal de consistance et de volume.

Urines à 1.600 centimètres cubes en moyenne, normales.

Glycémie à 0,95.

Soumis au traitement par le glucose-insuline.

Première injection d'endopancrine de 10 unités associée à 100 grammes de glucose per os.

Dès le troisième jour, la dyspnée a diminué nettement.

La diurèse est montée à 2.200 centimètres cubes dès le quatrième jour.

Tension artérielle : 13/9.

Au bout de vingt jours, on note que les progrès acquis sont consolidés. L'arythmie persiste toujours, mais la tachycardie est réduite. La dyspnée est complètement disparue.

La tension se maintient à 13/9.

On continue le traitement pendant près de deux mois avec toujours la même stabilisation.

A partir du troisième mois, au lieu de 10 unités en une fois, on fait 5 unités le matin et autant le soir. Pas de modifications cliniques.

OBSERVATION IV

W... Charles, âgé de 58 ans, traité l'an passé au service pendant six mois pour myocardite révélée par de petites crises angineuses.

B. W. négatif, même après réactivation.

Revenu au service le 21 janvier 1931 dans un état extrêmement grave.

Depuis cinq semaines, crises de bradycardies plusieurs fois par jour accompagnées de douleurs angineuses extrêmement vives et répétées.

Syncopes fréquentes. Asthénie considérable.

Aucune amélioration avec les tonicardiaques habituels.

En plus des signes fonctionnels décrits, on trouve les bruits du cœur très mous à la pointe, double souffle à la base.

Tension artérielle : 11/5.

Pouls à 34.

Diurèse : 1.200 centimètres cubes.

Glycémie à 0 gr. 80.

Mis au traitement glucose-insuline le 23 janvier au matin. Le lendemain 24, les crises d'angor sont moins fréquentes. Le pouls est monté à 46.

Tension artérielle : 14/5.

Le 29 janvier, c'est-à-dire six jours après le début du traitement par le glucose-insuline, le pouls se maintient à 45.

Les douleurs précordiales sont moins vives et plus rares.

La diurèse a atteint 2.200 centimètres cubes.

Le 3 février : plus de douleurs d'angor.

Tension artérielle : 14/7.

Pouls à 56 le matin et à 64 à midi et le soir.

B. W. positif.

Les 3 et 6 février, cyanure de Hg qui déclanche pendant trois jours une diarrhée violente.

Tension artérielle : 14/7.

Du 6 février au 6 mars, il n'y a plus de crises d'angor.

Le pouls est à 76 et la tension se maintient à 14/7.

Du 6 au 23 mars, un centigramme de cyanure tous les jours.

La diurèse se maintient chaque jour aux alentours de 2.200 centimètres cubes. La glycémie reste toujours à 0,96.

Le 6 mars, brusquement, petites douleurs d'angor.

Tension artérielle : 12,5/7,5.

On associe au traitement par le glucose-insuline le strophanthus du 7 au 23 mars, et du cardyl en injections quotidiennes du 23 mars au 1^{er} avril.

La glycémie oscille entre 0,96 et 1,20.

Le 3 avril au soir, le pouls tomba brusquement à 34. On fait une saignée, puis ouabaïne intraveineuse quotidienne jusqu'au 7 avril.

Du 4 avril au 12 avril, abcès chaud de la cuisse, la température monte jusqu'à 39°. Malgré cet incident, le pouls se maintient autour de 40, la tension aux environs de 12/6.

Puis, du 18 au 25 avril, nouvelles crises d'angor.

Le pouls à 40. La trinitrine ne produit aucun effet.

Tension artérielle : 13/7.

Le 6 avril, comme les douleurs angineuses persistent, que le pouls est toujours à 40 le matin, on donne en plus du traitement glucose-insuline habituel une injection le matin de 30 centimètres cubes de sérum glucosé à 30 % intraveineux.

Le 28, la tension est remontée à 14/5.

Il n'y a plus de douleurs précordiales.

Cependant, le pouls reste à 40 l'après-midi et à 60 le matin et le soir.

Il faut remarquer qu'au cours de la période de défaillance cardiaque, la diurèse s'est maintenue à 2.200 centimètres cubes.

Au 2 mai, la tension est toujours à 14/5.

Il n'y a plus de douleurs.

Le pouls est à 70 et s'y maintient.

OBSERVATION V

V... Jean, âgé de 73 ans.

Aucun antécédent pathologique jusqu'à l'âge de 60 ans. Depuis, crises d'asthme vrai survenant la nuit, assez violentes mais qui avaient disparu il y a plusieurs années.

Le diagnostic fut celui de myocardite sénile se traduisant par de la dyspnée d'effort et nocturne, de l'œdème malléolaire.

A l'auscultation du cœur : bruit de galop, avec bruits du cœur très assourdis.

Les tonicardiaques n'avaient pas donné de grands résultats.

Après une dernière cure de digitale, la tension est de 13/9, la diurèse de 700 centimètres cubes

La glycémie à 1,03.

On institue le traitement par le glucose-insuline à raison de 5 unités les deux premiers jours et 8 et 10 unités les jours suivants.

Dès le troisième jour, la tension est à 14/7.

La dyspnée nocturne régresse rapidement.

Le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions.

Au 9 avril, il n'y a plus de dyspnée depuis huit jours.

La tension se maintient à 14/7.

La diurèse de 700 centimètres cubes avant traitement avait passé dès les premiers jours à 1.600 centimètres cubes et s'y maintenait pendant tout le temps du traitement.

Le 9 avril, on donne l'insuline en deux fois : 5 unités le matin et autant le soir.

Il n'y a pas de modifications nouvelles à noter.

OBSERVATION VI

M^{me} R..., âgée de 57 ans. Aspect sénile précoce.

Sa mère est morte à 77 ans d'un néoplasme gastrique. Le père, cardiaque, mort à 81 ans.

Un frère cardiaque mort à 32 ans.

Un autre mort à 24 ans d'affection ignorée.

Au point de vue antécédents personnels : rougeole, varicelle, muguet dans l'enfance. Maladie fébrile à 15 ans, dont la malade ignore la nature. A l'âge de 22 ans, paludisme.

Opérée de salpyngite à 30 ans.

Accidentée en 1930 avec traumatisme de la jambe gauche. Congestion pulmonaire en 1926. Broncho-pneumonie et pleurésie. Une fausse couche au début du mariage.

Un fils mort à 11 ans d'une maladie de cœur.

Actuellement, elle entre au service, se plaignant d'un essoufflement datant de plus de quatre ans, mais qui se serait fortement accentué dans ces derniers temps.

Depuis un an, crise de dyspnée nocturne avec sensation de constriction précordiale.

Hospitalisée depuis trois mois, le diagnostic de myocardite chez une scléreuse a été porté.

Le 11 mars, après une cure digitalique, outre les signes fonctionnels ci-dessus décrits, on trouve à l'examen du cœur des bruits très sourds à la pointe et à la base.

Tension artérielle : 11,5/5,5.

Léger œdème malléolaire.

Urines à 1.500 centimètres cubes normales.

Le foie est douloureux et légèrement débordant.

Toux discrète et céphalée.

Glycémie à 1 gr. 76.

Mise au traitement glucose-insuline.

Dès les deux premières injections, les signes pathologiques commencent à s'amender.

Au cinquième jour, la tension est à 13/7, chiffre où elle se maintiendra. La dyspnée va en s'atténuant de fréquence et d'intensité, mais ne disparaîtra complètement qu'au bout de 15 jours de traitement. Le 1^{er} mai, il n'y a plus ni dyspnée nocturne, ni dyspnée d'effort, la malade peut se lever et marcher facilement.

La diurèse avait monté, dès le troisième jour, à 2.000 centimètres cubes.

La malade éprouve un grand bien-être.

OBSERVATION VII

V... Joséphine, âgée de 55 ans.

Diagnostic : myocardite post-typhique tardive.

Antécédents familiaux :

Mère morte à 76 ans, père mort d'une affection cardiaque.

Sept sœurs et quatre frères, tous morts d'affections inconnues.

Antécédents personnels :

Une fausse couche, deux enfants bien portants.

Scarlatine à 9 ans et fièvre typhoïde à 22 ans.

Il y a deux ans, avant son entrée au service, elle a présenté de la dyspnée d'effort qui s'accroissait progressivement et, depuis un an, elle présente des signes de défaillance ventriculaire gauche : dyspnée d'effort et nocturne et bruit de galop.

Le diagnostic de myocardite post-typhique tardive a été porté et elle fut traitée depuis ce temps par des cures alternées de digitale et strophantus qui l'avaient améliorée, mais d'une façon tout à fait insuffisante.

Avant la mise au traitement par le glucose-insuline, on constatait à l'examen du cœur des bruits très assourdis, avec souffle systolique à la base.

Tachyarythmie extrasystolique.

Tension artérielle : 14/10.

Glycémie à 1 gr. 31.

Diurèse aux environs de 1.500 centimètres cubes.

Mise au traitement glucose-insuline.

Dès les premières injections, une amélioration sensible s'est produite. La diurèse a monté de 1.500 centimètres cubes à deux litres.

Au dixième jour, la dyspnée était presque disparue. La tachycardie ne fut que très faiblement influencée, mais il n'y avait plus d'extrasystoles.

La tension artérielle à 12,5/7.

Le traitement est poursuivi pendant un mois avec stabilisation des résultats.

OBSERVATION VIII

M^{me} K..., 67 ans. Myocardite post-typhique tardive.

La malade a été hospitalisée l'an dernier en asystolie complète avec gros œdèmes, hépatomégalie, tachycardie permanente, bruits sourds à la pointe et à la base, mais sans lésions orificielles.

Elle entre à nouveau à l'hôpital au mois de décembre 1930 pour dyspnée diurne et surtout nocturne considérable.

Arythmie extrasystolique.

On institue un traitement digitalique classique qui fait disparaître l'œdème malléolaire, mais la dyspnée nocturne persiste considérable ainsi que la tachycardie avec extrasystoles.

Le 18 février 1931, on décide de lui faire une cure glucose-insuline. Dès les premiers jours, la dyspnée disparaît progressivement pour ne plus exister au bout de dix jours.

La malade a retrouvé le sommeil et ses nuits sont redevenues très calmes. Elle éprouve un grand soulagement.

Mais cette amélioration ne dura que seize jours. Brusquement, de nouvelles crises de dyspnée d'ailleurs bien moins intenses qu'auparavant se reproduisent de temps à autre.

L'insuline est alors administrée en deux fois par 5 unités. La dyspnée s'atténue, puis réapparaît. La tachycardie s'accroissant, on décide d'associer la digitaline au glucose-insuline.

Ce traitement associé fut institué pendant sept jours. On constate une amélioration manifeste.

La dyspnée régresse rapidement et l'amélioration persiste pendant trois semaines.

Il n'y a pas eu de variations notables dans la tension artérielle au cours du traitement.

A noter, en outre, que notre malade présentait des troubles vaso-moteurs des membres inférieurs d'origine artérielle, et que ceux-ci ont été nttement améliorés par la cure glucose-insuline. .

CHAPITRE SIXIEME

RESULTATS

En matière de thérapeutique cardiaque, la plus grande prudence s'impose, croyons-nous, à quiconque veut formuler un jugement critique sur l'efficacité de telle ou telle médication. Le repos au lit possède déjà par lui-même une action favorable incontestable et des effets non moins remarquables sont également obtenus par la diète et l'hygiène appropriés, institués dès l'entrée du malade à l'hôpital.

D'un autre côté, la possibilité d'une amélioration spontanée en un cas apparemment désespéré ne doit pas être oubliée. Ces effets se feront forcément sentir sur les divers éléments qui constituent les grands syndromes de l'insuffisance cardiaque, de sorte que le problème en question se trouve compliqué encore davantage.

Il est donc évident qu'une conclusion définitive ne peut être tirée que d'après un nombre considérable d'observations, ce qui ne peut pas être l'œuvre d'un seul observateur.

Ces quelques réserves étant faites, nous nous permettrons de montrer certains aspects de l'action médicamenteuse du complexe glucose-insuline tels qu'ils découlent de nos observations.

Action sur les signes fonctionnels

D'une manière générale, nous pouvons affirmer que l'efficacité du complexe glucose-insuline sur les signes fonctionnels a été dans toutes nos observations des plus nettes et des plus constantes. Parmi ces signes fonctionnels, nous avons surtout noté la dyspnée d'effort et de décubitus à des degrés variables, de l'insomnie, des palpitations et des douleurs angineuses, toutes ces manifestations coexistant dans certains cas. Elles ont été presque toujours améliorées d'une façon complète dès les premiers jours du traitement, après avoir résisté aux plus vigoureuses thérapeutiques cardiaques. Observations I, II, IV, V.

C'est ainsi que notre malade de l'observation I, qui ne s'était pas couché depuis des mois en passant toutes ses nuits dans un fauteuil, a retrouvé le sommeil et ses nuits calmes dès les trois premiers jours du traitement.

Dans les cas moins graves d'insuffisance cardiaque, leur atténuation et leur disparition furent encore plus précoces.

L'atténuation de la dyspnée et la sensation d'un grand bien-être ont été toujours constantes et se sont manifestées dans certains cas dès les 48 heures déjà.

Ainsi, de l'étude d'ensemble des signes fonctionnels, il résulte qu'ils ont été presque toujours entièrement améliorés de façon assez précoce et durable par le traitement glucose-insuline employé, soit isolément, soit en association avec les tonicardiaques habituels.

Action sur les bruits du cœur et son rythme

Dans tous les cas d'assourdissement des bruits du cœur, soit à la pointe, soit à la base, avec faiblesse du pouls plus ou moins marquée, nous avons noté un renforcement constant, ce qui est une preuve évidente du réveil de l'énergie myocardique sous l'influence d'une amélioration dans la nutrition de la fibre musculaire du cœur.

Quant aux souffles, nous n'avons pas noté de modifications importantes.

En ce qui concerne l'action du complexe glucose-insuline sur le rythme du cœur, nous pouvons affirmer qu'elle a été dans presque tous les cas des plus nettes et des plus durables.

L'administration du glucose-insuline amène en général une chute rapide de la tachycardie, régularise les arythmies et fait disparaître les extrasystoles assez rapidement. Nous n'avons constaté qu'un seul cas (observation VII) où la tachycardie ne fut que très faiblement influencée, cependant les extrasystoles avaient complètement disparu.

D'une façon générale, l'action du glucose-insuline sur la contraction du myocarde est des plus heureuses, car elle atténue la tachycardie et régularise le rythme cardiaque.

Action sur la tension artérielle

L'action du complexe glucose-insuline sur la tension artérielle, tout en n'étant pas toujours constante, semble être cependant assez favorable.

Chez les malades des observations II, V et VIII, nous n'avons constaté aucune modification dans la tension.

Chez le malade de l'observation I, nous avons noté un abaissement de la maxima et une augmentation de la minima, de sorte que de 18/8 au début du traitement, la tension était en fin de traitement à 17/10.

Chez les malades des observations III, IV, V et VI, nous avons par contre constaté une augmentation notable et de la maxima et de la minima.

Action sur la diurèse

D'une manière générale, la diurèse a été influencée d'une façon constante et précoce. Elle a augmenté chez tous nos malades qui présentaient des signes de stases périphérique et viscérale. Cette augmentation de la diurèse s'est manifestée toujours précocement dès les deux premiers jours du traitement et persistait souvent longtemps après.

En même temps, chez nos malades, l'œdème périphérique disparaissait progressivement et rapidement. Les signes de stase viscérale disparaissaient également mais d'une façon plus tardive.

CONCLUSIONS

Sans avoir eu l'idée de démontrer par cette étude que le complexe glucose-insuline doit se substituer aux différents tonicardiaques dont l'action est indiscutable, nous croyons cependant qu'il mérite et doit prendre une grande place à côté de ces substances en thérapeutique cardiaque.

Employé seul, ou en association avec d'autres tonicardiaques, le complexe glucose-insuline donne souvent des résultats surprenants.

Lorsqu'il est appliquée dans des cas de myocardites, quelle qu'en soit l'origine, post-infectieuses, séniles, goutteuses, etc., cardiopathies qui nous semblent les plus justiciables de ce traitement par le fait qu'elles ne sont pas troublées par l'apport de troubles de l'hydraulique cardiaque par lésions valvulaires, en améliorant la nutrition de la fibre myocardique, il renforce sa contraction, régularise son rythme et la rend ainsi plus apte à réagir à l'action des tonicardiaques habituels.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALLARD. — Discussion du rapport d'Eppinger. *Verhandl. der Deutsch. Gesellsch. f. Kreislaufforsch.* I. Tagung, 1928, 64.
- ANDREEN-SWEDBERG. — Einige untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Herzkrankheiten. *Zentralblatt f. Herz. u. Gefaskr.*, 1921, XIII, 177.
- ANSELME-MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Thèse de Montpellier*, 1931.
- ATHANASIU et GRADINESCO. — La survie du cœur de grenouille en dehors du corps et en l'absence de substances protéiques. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXIII, p. 335, 1912.
- BESKOW. — Wirkt das Insulin auf die Aktivität des überlebenden. Froschherzens ein skandin. *Arch. f. Physiol.*, 1926, XLVII, 127.
- BICKEL. — L'insuline dans les affections cardio-vasculaires. *Rapport au XXI^e Congrès française de Médecine*, Liège, 1930.
- BUDINGEN. — Ernährungstorungen des Herzmuskels ihre Beziehungen zum Blutzucker und ihre Behandlung mit Traubenzuckerinfusionen. *Leipzig, Vogel*, 1917.
- BUDINGEN. — Über die Möglichkeit einer Ernährungsbehandlung des Herzmuskels durch Einbringen von Traubenzuckerlösungen im den grossen Kreislauf *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1914, CXIV, 534.

- BUSSACA. — Action des sucres sur le cœur. *Archiv. di Farmacol. Sperim. e Sc. affini. Arch. mal. cœur*, 1922, p. 561.
- BURGER et BAUER. — Über die Wirkungen hypertonischer Traubenzucker Lösungen auf das Froschherz. *Klin. Wochenschr.*, 11 mars 1924.
- BURN et DALE. — On the location and nature of the action of Insulin. *Journal of Physiology*, 1924, LIX, 164.
- CAMUS. — *Zeitsch. f. d. Phys.*, t. VIII, 1908.
- CHASANOFF. — Über den Blutzucker bei Herzkrankheiten. *Klin. Wochens.*, 14 mai 1929, 934.
- CLARKE. — *Journal of exp. med.*, t. V, n° 24, 1916.
- CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA. — The action of insulin on the storage and utilization of sugar by the isolated normal and diabetic heart. *Amer. Journ. of Physiology*, 930, XCII, 144.
- DIMITRACOFF. — *Progrès Médical*, n° 10, 421, 5 mars 1932.
- EDWARDS et PAGE. — Observations on the circulation during hypoglycemia from large doses of Insulin. *Amer. Journal of Physiol.*, 1924, 2924, LXIX, 178.
- FINCK. — Tension artérielle et insuline. *Paris Médical*, 25 janvier 1930, 84.
- GAIDA. — *Zeitz. d. Phys.*, t. XIII, 1912.
- GIROUX et KISTHINIOS. — Sur l'action thérapeutique du sucre associé à l'insuline dans l'insuffisance cardiaque. *Bulletin Soc. Méd. Paris*, 14 novembre 1930.
- CARRIÈRE et HURIEZ. — Association du glucose et de l'insuline au cours des insuffisances cardiaques. *Gazette des Hôpitaux*, 12 avril 1933, 535.
- GOLDBERG. — Sur la teneur du sang en sucre dans les affections cardiaques. *Archives des mal. de cœur*, 1927, XX, 38.
- LÆPER et LEMAIRE. — Les réserves glycogéniques du cœur, *Soc. de Biol.*, 25 janvier 1930.

- LCEPER et LEMAIRE. — Le régime des cardiaques et la nutrition du cœur. *Presse Médicale* du 15 février 1930.
- LCEPER, LEMAIRE et MOUGEOT. — Rôle du glycogène dans l'activité du cœur d'escargot. *C. R. de l'Académie des Sc.*, 14 avril 1930, t. CXC, p. 950.
- LCEPER, LEMAIRE et MOUGEOT. — Action de certains ferments sur le rythme du cœur d'escargot. *C. R. Soc. Biol.*, 10 mai 1930.
- LCEPER, LEMAIRE et TOUNET. — L'amylase du cœur. *Soc. de Biol.*, 25 février 1930.
- LCEPER, LEMAIRE, DEGOS et DE SÈZE. — Glycogène du cœur et médicaments cardiaques. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXC, p. 971, 23 avril 1930.
- MULLER. — *Zeitz. f. d. Physiol.*, 1903.
- NIEMAYER. — Intravenöse Traubenzuckerinfusion und Blutzucker bei Herzkranken. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1922, XCV, 405.
- OSATO. — Über Wirkung von Insulin. Glukose auf nichtdiabetische ichwere Krankheitszustände. *Zeitsch. f. d. ges. exp. Med.*, 1926, LI, 488.
- FINCK. — Action de l'insuline sur la tension artérielle. *Paris Médical*, I, 85-88, 25 janvier 1930.
- FRAGOMELLE. — Dextrose insulin therapy in heart disaeses. *Reforma med.*, 13 février 1932.
- FREDERICQ. — La simplification des myogrammes mécaniques et électriques du ventricule par alimentation défec-tueuse du cœur. *Arch. int. physiol.*, 1922, 12-XI.
- FRISTENE et ALTSCHULE. — Effets de l'hypoglycémie insulini-que sur la circulation. *Journ. Clin. investig.*, X, p. 521-528, août 1931.
- GAVRILA et CABA. — Hyperglycémie dans l'insuffisance car-diaque. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1466-1468, mai 1928.

- GERLEI. — Heart diseases due to changes in pancreas. *Orvosi hetil.*, 1929. Also *Vichows. Arch. f. path. Anat.*, 1930.
- GIROUX et KISTHINIOS. — Traitement de l'insuffisance cardiaque par le sucre-insuline. *Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris*, n° 15, p. 469-474, 14 novembre 1930.
- GOLDBERG. — Blood sugar in heart diseases. *Arch. d. mal. cœur*, janvier 1927.
- GOMEZ et PUENTE VELSO. — Insulin et sugar therapy in cardiac insufficiency. *Prograssos de la Clin.*, sept. 1931.
- DI GUGLIELMO. — Sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Bull. et Soc. Méd. Chir. d. Pavia*, 45.
- HALBRON. — Traitement des affections cardiaques par la méthode sucre-insuline. *Revue critique de pathol. et de therap.*, janvier 1931.
- HAYNAL. — Effect of insuline on heat muscle. *Orvosi betil*, 18 septembre 1927.
- HAYNAL. — Recherches sur l'action de l'insuline sur le cœur. *Klin. Woch.*, 26 février 1925.
- HAYNAL, VIDOVSKY et GYORGI. — Electrocardiographic study of pathologic action on heart muscle of insulin administered to cardiac patients. *Klin. Wochnschr.*, 7, 1543-1549, août 1928.
- HEPBURN et GRAHAM. — Electro-study of 123 cases of diabetes mellitis. *Am. J. M. Sc.*, 176, 782-789, déc. 1928.
- HEPBURN et LATCHFORD. — Effect of Insulin on the sugar consumption of the isolated surviving rabbit heart. *Amer. J. of Physiol.*, 1922, LXII, 177.
- KISTHINIOS et GOMEZ. — Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque. *Presse Méd.*, n° 81, 8 octobre 1930.
- KLEIN et RISCHAWY. — Über insulin und diurese. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, Berlin, 1926.

- KLEWITZ et KIRCHEIM. — Die Anwendung hypertonischer Traubenzuckerlösungen bei organischen Herzerkrankungen. *Klin. Wochens.*, 8 juillet 1922.
- KNOWLTON et STARLING. — Experiments on the diabetic heart. *Journal of Phys.*, 1912, XLV, 146.
- KOGAN. — Einige Angaben über das Insulin. Seine therapeutische Anwendung. *Zeitchr. f. die ges. exp. Med.*, 1924, XLII, 25.
- LOCKE. — Towards the ideal artificial circulating fluid for the isolated frog's heart. *J. of Phys.*, 1895, XVII, 332.
- LOCKE et ROSENHEIM. — Contribution to the physiology of the isolated heart. The consumption of Dextrose by mammalian-cardiac muscle. *Journ. of Physiol.*, 1907, XXXVI, 205.
- LABBÉ et RENAULT. — Action antagoniste de l'insuline et de l'extrait surrénal. *C. R. Soc. de Biol.*, 96, 248-250, 4 février 1927.
- LA FRANCA. — Le glycogène de l'appareil spécifique du cœur dans ses rapports avec la fonction cardiaque ; le système de transmission atrio-ventriculaire. *Arch. intern. de Phys.*, XXIII, 15 sept 1924 ; *Arch. mal. cœur*, 1925.
- LA FRANCA. — Primary insufficiency (myocardia) Pathogenesis and dextrose insulin therapy. *Riv. san. Siciliana*, 1^{er} janvier 1932.
- LŒPER, LEMAIRE et DEGOS. — Insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques. *Presse Méd.*, p. 1361-1366, 8 octobre 1930.
- LŒPER et LEMAIRE. — Le régime des cardiaques et la nutrition du cœur. *Presse Méd.*, 1930, p. 233.
- LŒPER et LEMAIRE. — Les réserves glycogéniques du cœur. *Soc. de Biol.*, 25 janvier 1930.
- LŒPER, LEMAIRE et MOUGEOT. — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur d'escargot. *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXC, p. 950, 1930.

- MATHIEU, COLLESSON et SIMONIN. — L'électrocardiographie dans le traitement insuline-dextrose. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, p. 365, 3 juin 1931.
- MOEVES. — Injections du sucre dans les maladies du cœur et des vaisseaux. *Mediz. Klin.*, 1923, n° 6 ; *Arch. mal. cœur*, 1929, p. 46.
- OSATO, OHBA, KASAI. — Valeur du complexe sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Jap. I. M. Sc.*, VIII ; *Intern. Red. Pediat. et Psychiat.*, I, 25-35, 1927.
- PATTERSON et STARLING. — *Journal of Phys.*, t. V, n° 47, 1913.
- PENATI, BARONE et GROCE. — Dextrose et Insulin therapy in heart diseases. *Minerva Med.*, 10 novembre 1931.
- PLUMIER, CLERMONT et CAROT. — L'insuline possède-t-elle une action cardio-vasculaire antagoniste de celle de l'adrénaline. *Bull. Acad. de Méd. de Belgique* (Bruxelles), 1925.
- RICHTER. — Intravenous dextrose injections in circulatory disorders before and after discovery of insulin. *Fortschr. d. Therap.*, 25 janvier 1930.
- RIGONI et STELLA. — Azione dell' insulina sull' attivata del cuore isolato di neammifero. *Arch. di Fisiol.*, Firenze, 1926.
- RIMBAUD, BALMES, ANSELM-MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Presse Méd.*, p. 1647, 11 novembre 1931, et *Brasil. Med.*, 16 janv. 1932.
- SCHAEFFER, BUCKA et FRIEDLANDER. — Action de l'insuline et de l'hypoglycémie sur le cœur. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 57, 55-67, 1927.
- STRAUSS. — Insuline et fonctionnement du cœur. *Zentr. f. Herz. u. Gefässkr.*, n° 2, 1926.
- TATERKA. — Insulin et Dextrose tolerance in diabetic patients with heart disease. *Klin. Woch.*, 17 sept. 1929.

TATERKA et OESTEREICHER. — Insulin et Dextrose tolérance test in patients with disordered water metabolism, in normal patients and Those with cardiac diseases. *Klin. Woch.*, 23 juillet 1929.

TRAVERS. — Injections de sucre dans les affections cardiaques. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 21 oct. 1931 ; *Arch. mal. cœur*, 1922, p. 827.

TZIGANEFF. — Effect of grape sugar on function of isolated heart. *Ukrain. m. arch.*, I, 218-222, 1927.

VALDES. — Glycogen content of heart, liver and skeletal muscle after death following injections of dextrose and insulin. *Virchows Arch. f. patho. Anat.*, 274, 361-391, 1929.

WAUDEL. — Le traitement des cardiaques par les injections intraveineuses de glucose. *Deutsch. und Wchn.*, n° 19, 1922 ; *Arch. mal. cœur*, 1922, p. 287.

WAREMBOURG. — Produits du métabolisme glucidique dans le plasma. *Thèse de Lille*, 1932.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7

CHAPITRE PREMIER

Bases physiologiques de la thérapeutique par le complexe glucose-insuline	11
Physiologie du muscle normal	11
Preuves expérimentales de l'utilisation du glucose par le cœur	13

CHAPITRE DEUXIÈME

Action de l'insuline sur le cœur	21
--	----

CHAPITRE TROISIÈME

Rôle de l'insuline dans l'utilisation du glucose par le cœur	39
---	----

CHAPITRE QUATRIÈME

Choix du sucre	45
Mode d'administration et doses	46
Doses d'insuline utilisées	50

CHAPITRE CINQUIÈME

OBSERVATIONS	53
------------------------	----

CHAPITRE SIXIÈME

Action sur les signes fonctionnels	65
Action sur les bruits du cœur et son rythme	67
Action sur la tension artérielle	67
Action sur la diurèse	68
CONCLUSION	69
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	71

Vu :

Nancy, le 11 Juillet 1933.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ÉTIENNE.

Vu :

Nancy, le 12 Juillet 1933.

P^r LE DOYEN,
L'Assesseur délégué,
R. COLLIN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 13 Juillet 1933.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE NANCY,
BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

